

Ghrelin og leptins rolle i appetitt- og vektregulering

MED-3950 – 5.-årsoppgave

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Våren 2015 – Tromsø

Av Anne Berit Olsen

Med. stud.

MK-10

Veileder: Rasmus Goll

Overlege, gastromedisinsk avdeling, UNN

IKM, gastroenterologi og ernæring

Innholdsfortegnelse

1.0 Oppsummering	4
2.0 Innledning	5
3.0 Arbeidsprosessen	6
3.1 Metode	6
3.2 Utbytte	6
4.0 Appetittregulering	8
4.1 Sentralt reguleringscenter	8
4.1.1 Hypothalamus	8
4.1.2 Ekstrahypothalamiske signalveier	11
4.2 Leptin	12
4.2.1 Leptinproduksjon og -sekresjon	12
4.2.2 Leptinreseptoren	13
4.2.3 Effekt	14
4.3 Ghrelin	16
4.3.1 Ghrelinproduksjon og -sekresjon	16
4.3.2 Ghrelinreseptoren	16
4.3.3 Effekt	17
4.4 Interaksjon mellom leptin og ghrelin	19
4.4.1 Motregulatorer	19
4.4.2 Ghrelins påvirkning på leptin	20
4.4.3 Leptins påvirkning på ghrelin	20
5.0 Vektregulering	22
5.1 Overvekt og fedme	22
5.1.1 Mulige årsaker til overvekt	22
5.1.2 Ubalanserte hormoner	25
5.2 Vektreduksjon	29

5.2.1 Dagens behandling	29
5.2.2 Endret hormonkonsentrasjon ved vektreduksjon	31
5.2.3 Ghrelin i behandlingen av overvekt	33
6.0 Usikkerhet	38
6.1 Problemstilling	38
6.2 Litteratur	38
7.0 Konklusjon	40
8.0 Referanser	42

1.0 Oppsummering

Ghrelins og leptin er to sentrale hormoner i reguleringen av appetitt. Ghrelins er kroppens sult hormon og konsentrasjonen stiger under faste. På den andre siden er leptin mest aktivt ved metthet. Disse to hormonene, blant flere andre, er viktige aktører i et nøye regulert matinntak for å opprettholde stabil vekt. Det viser seg at både ghrelins- og leptinkonsentrasjonen ligger utenfor det normale området hos overvektige. Overvektige har et ghrelins- og leptinnivå som er henholdsvis lavere og høyere i forhold til normalvektige. Konservativ vektreduksjon gir en redusert leptinkonsentrasjonen, mens ghrelins konsentrasjonen øker i samsvar med kroppens negative energibalanse. Dette induserer sult og gjør vektreduksjon vanskelig. Et medikament som hemmer ghrelins fysiologiske effekt, kan dermed tenkes å være effektivt ved vektreduksjon.

Denne oppgaven beskriver leptin og ghrelins ikke-patologiske deltakelse i appetittreguleringen, mulige årsaker til overvekt, hormonenes endringer ved overvekt og mekanismer bak dette, samt hva vektreduksjon gjør med hormonene og eventuelle angrepspunkter ved anti-ghrelins behandling.

2.0 Innledning

En rekke hormoner er med på å regulere kroppsvekten, der leptin og ghrelin er svært sentrale. Leptin gir signal om metthet til hjernen ved energioverskudd og dette skal normalt hemme matinntak. Ghrelin, på den annen side, gir følelse av sult og øker dermed matinntak ved energiunderskudd (1). Disse to hormonene fungerer dermed som motregulatorer i appetittreguleringen. De har et felles mål om å opprettholde tilnærmet konstant kroppsvekt.

Overvekt er et stort helseproblem. På verdensbasis var 39% av voksne over 18 år overvektige ($KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) i 2014. Utvikling av sykdommer som hjerte- og karsykdommer, muskel- og skjelettlidelser, diabetes type 2 og noen krefttyper er nært relatert til befolkningens økende KMI (2). Dette har medført at overvekt og behandlingen av overvekt har blitt et stort forskingsfelt de siste årene.

På bakgrunn av dette ønsker jeg å gå gjennom litteraturen som foreligger i forhold til hvordan ghrelin og leptin virker inn på appetittreguleringen hos normalvektige og overvektige. I tillegg vil jeg undersøke om det kan være mulig å bruke ghrelin i behandlingen av overvekt.

3.0 Arbeidsprosessen

3.1 Metode

Oppgaven er bygd opp som et litteraturstudium med hovedfokus på forskningsartikler. I tillegg brukte jeg oversiktsartikler for å få et mer helhetlig bilde av stoffet. For å innhente informasjon gjorde jeg litteratursøk i databasene PubMed og Google Scholar. Relevante artikler hentet jeg i digital utgave fra Universitetsbiblioteket. Jeg brukte søkeord som «ghrelin», «leptin», «obesity», «appetite regulation», «energy metabolism», «body weight» og «therapeutics» med flere. For å kombinere søkeord, og på den måten begrense søket, brukte jeg den Booleske operatøren «AND». Både humane- og dyrestudier ble inkludert i min referanseliste. Studier utført på testsubjekter med forskjellige sykdommer, slik som diabetes og Prader-Willi syndrom, ble utelukket ved bruk av «NOT». Verdifulle artikler ble valgt ut på bakgrunn av relevante resultater beskrevet i oppsummeringen (abstraktet) i hver studie. Noen originalartikler, som virket interessante, ble hentet fra referanselisten til oversiktsartikler og forskningsartikler. Veileder bidro med andre artikler. Bøker og nettsider med utfyllende informasjon ble også benyttet.

Desember 2013, i valgfriperioden under delemne MED-2520, brukte jeg to uker på å finne tema for prosjektet og planlegge oppgaven. Jeg startet opp arbeidet med oppgaven høsten 2014 og arbeidet systematisk frem til våren 2015. Første utkast ble levert til veileder 1. mai 2015 og ferdig redigert oppgave ble levert innen 1. juni 2015. Jeg brukte anslagsvis to uker til innhenting av litteratur, fem uker til tilegning av informasjon og tre uker til skriving, samt fire uker til redigering og ferdigstilling av oppgaven.

Oppgaven ble gjennomført i samsvar med prosjektbeskrivelsen og veiledningskontrakten. Dette med unntak av at artiklene i denne oppgaven kun er hentet fra PubMed. Litteratursøk i Google Scholar ga ikke ytterligere relevante artikler. Web of Science ble ikke tatt i bruk, ettersom PubMed alene ga tilstrekkelig med resultater.

3.2 Utbytte

Etter endt arbeid sitter jeg igjen med ny kunnskap om hvordan jeg henter, leser og prosesserer vitenskapelige tekster. Jeg har opparbeidet meg bedre kompetanse innen kritisk kildevurdering ved å sammenlikne forskjellige studier. Videre har jeg fått en dypere forståelse av virkningsmekanismen til ghrelin og leptin, samt deres påvirkning på kroppsvekt og

matinntak. Jeg har også fått et lite innblikk i hormonrelatert behandling av overvekt. Jeg vil i denne forbindelse takke min veileder for gode tilbakemeldinger underveis i arbeidet, noe jeg mener har gitt oppgaven et løft.

4.0 Appetittregulering

Økt appetitt bidrar til økt energiinntak i form av mat (3). Dermed er reguleringen av appetitt viktig for å ha et regulert matinntak. Store medisinske leksikon (4) beskriver appetittregulering som følgende:

Regulering av appetitten involverer en rekke hormonelle og nervøse signaler som integreres og styres sentralt fra sentre i hypothalamus i hjernen, hvor de kobles sammen med sensoriske og emosjonelle signaler. Appetittreguleringen skjer ved et samspill mellom ulike faktorer som mengdeinnholdet i magesekken, nivået av metabolske substrater i blod, som glukose, aminosyrer og frie fettsyrer, og nivået av hormoner, som insulin, nivået av leptin og stoffer som skilles ut fra gastrointestinaltractus, som ghrelin.

Dette beskriver et nokså intrikat system med mange medvirkende bestanddeler. Videre i oppgaven vil hovedfokus kun være på leptin og ghrelin som aktører i appetittreguleringen.

4.1 Sentralt reguleringscenter

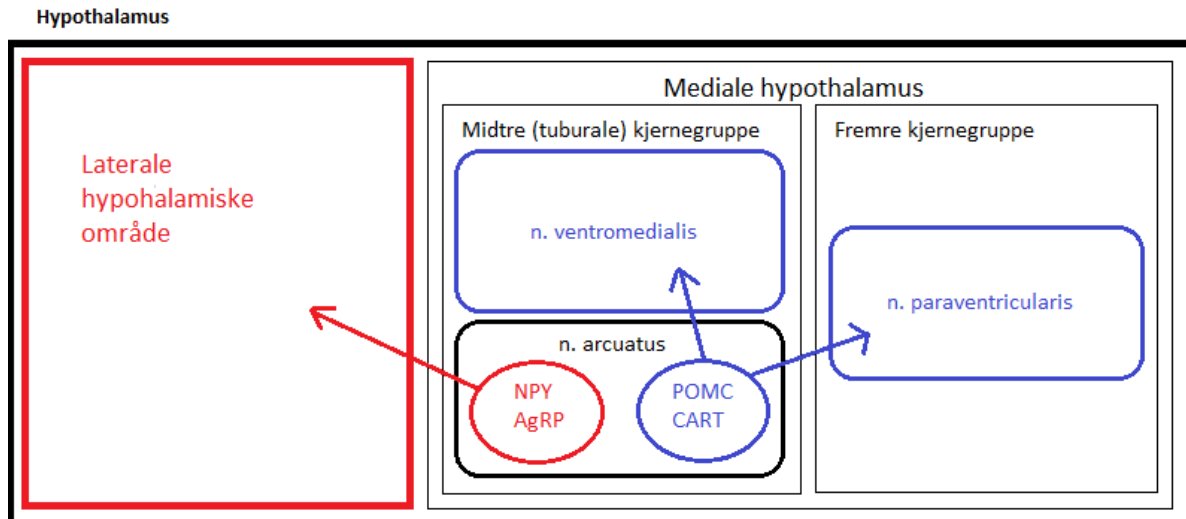
Sentralnervesystemet koordinerer appetittreguleringen. Flere strukturelle enheter er grunnleggende for reguleringen, slik som hypothalamus, hjernestammen og kortikale områder.

4.1.1 Hypothalamus

Hypothalamus er hovedsenteret for koordinering av appetitt. Det er flere områder som er involvert i regulering av matinntak, der det laterale hypothalamiske området og kjernegruppeområdene i mediale hypothalamus er svært sentrale (5).

4.1.1.1 Involverte hypothalamiske kjerner

Nucleus arcuatus (ARC) er en av kjernene i mediale, tuburale hypothalamus. Innad i hypothalamus fungerer arcuatuskjernen som et integreringscenter for regulering av matinntak. Nucleus arcuatus har to typer nevroner, NPY/AgRP-nevroner og POMC/CART-nevroner, som henholdsvis stimulerer og hemmer matinntak (figur 1). Disse nevronene forbinder nucleus arcuatus med andre fundamentale hypothalamiske områder i appetittreguleringen (5).



Figur 1. En skjematisk, forenklet oversikt over oppbygningen av orexigene (rød) og anorexigene (blå) kjernegrupper. Den røde pilen tilsvarer aktivitet i NPY/AgRP-nevroner, samt forbindelsen mellom nucleus arcuatus og det laterale hypothalamiske området når ghrelin er det dominerende hormonet. De blå pilene beskriver nucleus arcuatus' forbindelser med nucleus ventromedialis og nucleus paraventricularis. Disse nevronene er aktive ved høy leptinkonsentrasjon.

Nucleus ventromedialis (VMN) ligger i midtre (tuburale) kjernegruppe i mediale hypothalamus (figur 1) (5). Nucleus ventromedialis var initialt identifisert som metthetssenteret (6). Det vil si at kjernen har anorexigene (appetittreduserende) egenskaper, som fører til afagi etter matinntak. Senere har forskning vist at nucleus paraventricularis (PVN), spesielt caudale deler, spiller en kanskje viktigere rolle i metthetsreguleringen. Den paraventriculære kjernen ligger i mediale hypothalamus' fremre kjernegruppe (figur 1) (5). Dorsomediale nucleus er også en anorexigen kjerne involvert i appetittreguleringen (6).

Laterale hypothalamiske area (LHA) betegnes som sultsenteret og står for orexigene (appetittstimulerende) signaler (figur 1). Dermed fører stimuli av området til økt matinntak. LHA sender projeksjoner med orexin- og melanin-concentrating hormon (MCH) til cortex, samt parasympatiske- og sympatiske preganglionære nevroner. Det autonome nervesystemet er involvert i kontroll av tarmtractus (6).

Ut ifra dette kan hypothalamus' funksjon i appetittregulering forklares enkelt med at laterale hypothalamus er relatert til sult, mens mediale hypothalamus er ansvarlig for metthet.

4.1.1.2 POMC/CART-nevroner

Pro-opiomelanocortin (POMC) og kokain- og amfetamin-regulerende transkript (CART) er anorexigene substanser. Ved positiv energibalanse hemmes matinntak ved aktivering av disse nevronene (5, 7).

POMC-nevronene utgår fra nucleus arcuatus og har projeksjoner til dorsomediale hypothalamus og paraventriculære nucleus (figur 1). Noen POMC-nevroner forbinder også nucleus arcuatus til det laterale hypothalamiske området (8), men disse nevronene er i fåtall i forhold til de orexigene NPY-nevronene her (9).

POMC er forløperen til alfa-melanocytt-stimulerende hormon (alfa-MSH) og begge proteinene frigis fra samme POMC-nevron (8). Alfa-MSH binder til sin melanocortin-4 (MC4)- og melanocortin-3 (MC3)-reseptor i hypothalamus, spesielt i paraventriculære nucleus. Dette aktiverer melanocortinsystemet eller α -pathway og resulterer i redusert matinntak (7, 10). Melanocortinet, alfa-MSH, er også med i positiv regulering av det sympatiske nervesystemet. Dette via neurale forbindelser mellom PVN og nucleus tractus solitarius (NTS) (7).

De mest metthetsinduserende områdene for CART er nucleus arcuatus, ventromediale nucleus og paraventriculære nucleus (figur 1). CART har også noen projeksjoner til det laterale hypothalamiske området (11, 12).

4.1.1.3 NPY/AgRP-nevroner

Aktivering av orexigene nevroner, som uttrykker neuropeptid Y (NPY) og agouti-related peptid (AgRP), fører til sult (7, 13). Under faste vil derfor uttrykket av disse mediatorsubstansene øke.

NPY-nevroner, lokalisert i nucleus arcuatus, forbinder denne kjernen med det laterale hypothalamiske området (figur 1). Paraventriculære nucleus og dorsomediale nucleus mottar også noen NPY-nevroner fra nucleus arcuatus, hjernestammen og det laterale hypothalamiske området (9). NPY har tilsammen seks kjente reseptorsubtyper, der Y1, Y2 og Y5 er involvert i appetittreguleringen (14).

AgRP uttrykkes parallelt med NPY fra felles NPY/AgRP-nevroner utgående fra nucleus arcuatus (figur 1) (15). AgRPs funksjon er lite kjent utover at peptidet har orexigen effekt på matinntak (7).

4.1.2 Ekstrahypothalamiske signalveier

Appetittreguleringscenteret i hypothalamus har en rekke afferente og efferente forbindelser. I en forenklet oversikt vil de viktigste aktørene være prefrontale cortex, amygdala, nervus vagus, det dorsale vagale kompleks og sirkumventrikulære organer. I realiteten er dette et svært komplekst system med utallige neurale forbindelser mellom enda flere anatomiske strukturer, som modulerer hverandre til et utfall, der matinntak initieres eller hemmes.

4.1.2.1 Høyere kortikale sentre

Høyere kortikale sentre er med i modulering av appetittreguleringen, der blant annet amygdala og prefrontale cortex er de mest sentrale. Disse har både afferente og efferente forbindelser med hypothalamus (7, 16). Prefrontale cortex er blant annet viktig for seleksjon av atferd og har innvirkning på emosjoner. Amygdala er en del av det limbiske system, sammen med gyrus cinguli, septumkjernene og hippocampus. Følelser styres av det limbiske system, der amygdalas spesifikke oppgave er å forbinde sensorisk stimuli og emosjoner (5).

Det går et skille mellom ytre og indre stimuli som fører til aktivering av disse kortikale sentrene. Ved indre sultstimuli aktiveres hypothalamus og amygdala, mens prefrontale cortex aktiveres ved metthet (17). Ved ytre stimuli er sanseorganer som syn og lukt involvert, og dette fører til aktivering av nevroner fra amygdala og prefrontale cortex til laterale hypothalamiske område grunnet en forventning om mat. Amygdala og prefrontale cortex er i denne forbindelse involvert i innlærte erfaringer som leder til motivert matinntak via afferente projeksjoner til hypothalamus (16, 18).

For utenom prefrontale cortex og amygdala finnes signalbaner som danner belønningssystemet. Dopamin frigjøres fra mesolimbiske områder, som for eksempel etter matinntak, og resulterer i gode følelser. Hovedsenteret for det mesolimbiske dopaminerge systemet eller belønningssystemet er ventrale tegmentale området (VTA). VTA består av flere kjernegrupper som er forbundet med nucleus accumbens i basalgangliene og prefrontal cortex. Ved stimuli av nucleus accumbens induseres belønningsrettet atferd (5). Det

mesolimbiske dopaminerge system er trolig ikke bidragsytende til vekthomeostase, ettersom det å oppnå belønningsfølelse driver dette systemet.

4.1.2.2 Det dorsale vagale kompleks (DVC)

Nervus vagus har afferente forbindelser med hjernestammens medulla oblongata. Her integreres signalene i det dorsale vagale kompleks (DVC), som består av den dorsale motoriske vagale kjerne (DVN), area postrema og nucleus tractus solitarius (NTS) (5, 19, 20). Det dannes aksjonspotensiale perifert i vagusnerven ved post-prandial metthet. Dette innebærer tilfeller med næringsstoffer i tarmen, mekanisk stimuli, reaksjon på inflammatoriske mediatorer og anorexigene tarmhormoner. Ved stimuli kommuniserer det dorsale vagale kompleks videre med nucleus arcuatus, paraventrikulære nucleus og amygdala (21).

4.1.2.3 Sirkumventrikulære organer

Sirkumventrikulære organer mangler blod-hjerne-barriere. Appetittregulerende hormoner kan således virke direkte på nærliggende hjernestrukturer via disse organene (5). De to sirkumventrikulære organene som er viktige i denne sammenhengen er area postrema og median eminens.

Area postrema ligger i medulla oblongata i nær tilknytningen til nucleus tractus solitarius, og således det dorsale vagale kompleks. Nevroner i dette sirkumventrikulære organet har reseptorer for flere hormoner, som for eksempel ghrelin, og disse har projeksjoner til det dorsale vagale kompleks (5, 22).

Median eminens grenser til hypothalamus og avstanden til nucleus arcuatus er liten. Det er mulig at hormonelle mediatorer påvirker nærliggende strukturer ved diffusjon, ettersom det ikke finnes noen nerveceller her (5, 23).

4.2 Leptin

4.2.1 Leptinproduksjon og -sekresjon

På kromosom 7 finnes LEP-genet, som koder for leptin (24). Leptin precursoren er et protein som består av tilsammen 167 aminosyrer. De første 21 aminosyrene spaltes av og danner det

mature proteinet på 146 peptider (25). Leptin dannes hovedsakelig i fettvevets adipocytter, men også i andre av kroppens vev, slik som brystepitel, placenta, magesekken og hjertet (1). Det er uenighet om hvilke stimuli som initierer produksjon av leptin. Noen studier har funnet at leptinproduksjonen i stor grad er knyttet til glukosetransport over cellemembranen og metabolisme av glukose i adipocytene (26). Andre studier tilsier at det er insulin som fører til en dose-avhengig økning i leptinproduksjon. Likevel endres ikke serum-leptin ved insulininjeksjon, slik at det er lite sannsynlig at insulin er involvert i sekresjonen (27).

Leptin sekreseres ut i kar i nær forbindelse med adipocytene. Leptin sirkulerer enten i fri eller bundet form. Leptin binder seg til flere makromolekyler i plasma, men den største andelen er bundet til en løselig form av leptinreseptoren. Utover leptinbindingen er makromolekylets funksjon uklar (28, 29). Mengden sirkulerende leptin er proporsjonal med mengden fettvev (30). De med stor mengde fettvev vil dermed ha høyere konsentrasjon av leptin i blodet. Økt matinntak, kvinnelig kjønn, lav alder, glukoseopptak og redusert aktivitet er andre faktorer som øker mengden sirkulerende leptin (1).

Leptinkonsentrasjonen i blodet varierer med døgnet. Lavest verdi måles på morgenen (31), mens høyeste verdi kan måles mellom klokken 20 og 04. I tillegg til en døgnrelatert variasjon, skilles leptin ut i et pulsattilt mønster med gjennomsnittlig 32 pulstopper per døgn (32).

4.2.2 Leptinreseptoren

LEPR-genet på kromosom 1 koder for leptinreseptoren, som er en del av cytokin-reseptorfamilien (33). Reseptoren uttrykkes i alle hypothalamuskjernene med betydning for reduksjon i matinntak: nucleus arcuatus, paraventrikulære nucleus, ventromediale nucleus og dorsomediale nucleus (34). Det finnes også reseptorer for leptin flere steder perifert kroppen, som i lever, lunge, nyrer, hematopoetiske celler og gonadene (35).

Sirkulerende leptin krysser blod-hjerne-barrieren hovedsakelig via spesifikke transportere, som tilsvarer en kortere form av selve leptinreseptoren i oppbygning (36). Den lange formen av leptinreseptoren aktiveres deretter ved binding av leptin i hypothalamus. Reseptoren er en homodimer med et ekstracellulært bindingssete for leptin, en transmembran del og intracellulære forbindelser med enzymer (7). Reseptorens intracellulære enheter er koblet til janus tyrosinkinase 2 (JAK2). Ved aktivering av reseptoren vil JAK2 fosforyleres til en aktiv

enhet (37). Videre fosforylerer og aktiverer fosfotyrosinenhetene STAT-3, en klasse med transkripsjonsfaktorer. Dette danner en STAT-3 homodimer som translokeres til cellens kjerne. Den aktive transkripsjonsfaktoren binder til spesifikke DNA-domener og dette medfører leptin-avhengig gentranskripsjon (38, 39). Det er lite sannsynlig at JAK-STAT-signalveien aktiverer neuralt aksjonspotensiale, fordi gentranskripsjon er en langsom prosess (7). Dermed finnes trolig andre intracellulære prosesser som fører til leptins aktivering av POMC/CART-nevroner.

SOCS-3 er en endogen mediator som inhiberer leptins aktivering av reseptoren. Mekanismen bak dette er ukjent, men en teori er at SOCS-3 fører til redusert aktivitet av JAK2 og dermed hemmer videre aktivering av intracellulære signalveier (34). Det er leptin selv som initierer dannelse av inhibitoren, ved at hormonet binder til SOCS-3-promotoren (40). SOCS-3-mRNA dannes i alle deler av hypothalamus, hvor den lange formen for leptinreseptoren finnes (34).

4.2.3 Effekt

Leptin utøver sin effekt på energihomeostasen. I tillegg påvirker leptin viktige prosesser i kroppen både sentralt og perifert.

4.2.3.1 Energihomeostase

Leptin er en anorexigen mediatorsubstans. Sekundært til leptin-indusert aktivering av reseptoren i nucleus arcuatus, dannes aksjonspotensiale i CART/POMC-nevroner (1). Nevronene har projeksjoner til den ventromediale og paraventrikulære kjerne med anatomisk tilhørighet i mediale, anorexigene hypothalamus (5, 8, 11). Kjernene igangsetter katabolske prosesser som gir følelse av metthet (6, 41). I tillegg stimulerer POMC-nevroner melanocortinsystemet som reduserer sultfølelsen (7).

Leptin øker med økende fettmasse eller tilsvarende ved økt matinntak (30). Fungerer dette systemet som det skal, vil dermed leptin redusere matinntaket tilsvarende den positive energibalansen og opprettholde vekthomeostase i det langsiktige løp.

4.2.3.2 Sentral effekt

Leptin påvirker flere nevroendokrine signalveier utgående fra hypothalamus. Dette skjer som regel via den paraventrikulære kjernen, ettersom det er her de endokrine substansene dannes.

En av disse er corticotropin-frigjørende hormon (CRH), som kontrollerer hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. CRH sekreseres ved stimuli fra leptin (42) og begge hormonene har anorexigen effekt på matinntak (43).

Thyrotropin-frigjørende hormon (TRH) initierer thyroidea-aksen og skilles ut ved direkte stimuli fra leptin på TRH-nevroner, hovedsakelig i paraventrikulære kjerne (19, 40). Samme effekt oppnås ved utskillelse av alfa-MSH fra POMC-nevroner, som indirekte aktiverer TRH-produksjon (40). TRH reduserer matinntak og øker metabolismen, og er dermed en anorexigen mediator sammen med leptin (7).

Gonadotropin-frigjørende faktor (GnRH) er avgjørende for normal reproduksjon. Leptin må i noen grad ha innflytelse på dette hormonet, ettersom mus uten funksjonell leptinreseptor er infertile og kommer sent i puberteten. Det er foreløpig ingen bevis på at det finnes leptinreseptorer på GnRH-nevroner. Trolig stimulerer leptin reproduksjonssystemet indirekte via andre nevroner i hypothalamus (44).

4.2.3.3 Perifer effekt

Leptin har også en perifer effekt på metabolisme enten via perifere reseptorer eller indirekte via det sympatiske nervesystemet. Både glukose- og lipidmetabolismen påvirkes av leptin. Hormonet fører til økt opptak av glukose i celler og økt nedbrytning av næringsstoffet uavhengig av insulin (45). Nedbrytning av lagret lipid i fettvevet stimuleres også via autokrin påvirkning fra leptin (46, 47). Ved hyperleptinemi påvirker leptin ikke-adipøst vev ved å hindre ytterligere lipogenese og opp-regulerer beta-oksidasjon. Dette beskytter vevet mot overakkumulasjon av fett (48). Alle disse prosessene forbraker næringsstoffer og fører til økt energiforbruk.

Utenom energihomeostase har leptin modulerende effekt på immunsystemet og det kardiovaskulære system. Hormonet har proliferativ og anti-apoptotisk effekt, samt innvirkning på produksjonen av lymfocytter. Leptin viser seg også å være viktig i sårtilheling og angiogenese (49).

4.3 Ghrelin

4.3.1 Ghrelinproduksjon og -sekresjon

Genet som koder for ghrelin sitter på kromosom 3 (1). Genet koder for et peptid på 117 aminosyrer, som tilsvarer prepro-ghrelin. Etter kløyving av precursoren dannes det aktive hormonet på 28 aminosyrer med en acylert hydroxyl gruppe på den tredje aminosyren, serin (50). Acetyleringen aktiverer hormonet og prosessen katalyseres av enzymet ghrelin O-acyltransferase (GOAT) (51).

Ghrelingenet er hovedsakelig aktivt i endokrine, X/A-liknende celler i oxyntisk mucosa i magesekken, men ghrelin uttrykkes også i tynntarm og kolon (52, 53). I tillegg er det gjort studier som tyder på at ghrelin dannes i arcuate nucleus i hypothalamus (1), hjerte (54) og nyrene (55).

Ghrelin sirkulerer i blodet bundet til proteiner som high-density lipoproteiner (HDL) eller i fri form (56). Sirkulerende ghrelinkonsentrasjon er negativt korrelert med KMI (kroppsmasseindeks) hos mennesker (1). Ved negativ energibalanse vil uttrykket av ghrelingenet i magesekken øke (57). Sekresjonen av ghrelin er høyest rett før et forventet måltid og synker hurtig etter matinntak (31). Hypoglykemi på bakgrunn av insulininjeksjon gir også økt utskillelse av ghrelin fra ventrikkelen (58). Dermed er ghrelin en orexigen mediatorsubstans som stimulerer til matinntak og vektøkning.

I tillegg til variasjon fra måltid til måltid, har ghrelin en døgnvariasjon med høyeste konsentrasjon målt klokken 01.00. Ghrelinnivået i blodet synker gradvis gjennom natten og laveste nivå har blitt målt klokken 06.00 (31).

4.3.2 Ghrelinreseptoren

Ghrelinreseptoren (GHS-R) finnes i flere kjerner i hypothalamus, samt hypofysen, hjernestammen og hippocampus (59-61). GHS-R finnes også i perifert vev, inklusive pancreas (61), nyre (55), hjerte (62), lunge, tarm og fettvev (50). I tillegg til en ligand-indusert aktivitet, har GHS-R en basal aktivitet uavhengig av ghrelinbinding (63).

Sirkulerende ghrelin krysser blod-hjerne-barrieren via transportere eller sirkumventrikulære organer, og virker således direkte på hypothalamus (64). Ghrelin har også en indirekte

virkning via afferente nervus vagus (65). I tillegg fungerer ghrelin som et autokrint og parakrint hormon i hypothalamus, ettersom det dannes her (1).

Det er foreløpig påvist to undergrupper av GHS-R: GSH-R1a og GSH-R1b (66). GSH-R1a uttrykkes hovedsakelig i sentralnervesystemet (62). GSH-R1a er en G-protein-koblet reseptor, G_q . Binding av ghrelin til denne reseptoren fører til aktivering av fosfolipase C, som videre bryter ned fosfatidylinositol bifosfat (PIP_2) til diacylglycerol (DAG) og inositol trifosfat (IP_3). DAG aktiverer protein kinase C (PKC)-signalveier, mens IP_3 øker intracellulært kalsium (7, 59). GSH-R1b er utbredt i de fleste perifere vev, men reseptorens funksjon er ukjent (62).

4.3.3 Effekt

Ghrelin er et svært viktig hormon i forhold til å opprettholde energihomeostasen. Ghrelin har også innvirkning på utskillelsen av veksthormon, ACTH og TSH, samt andre prosesser perifert i kroppen.

4.3.3.1 Energihomeostase

Ghrelin stimulerer sin respektive reseptor og initierer aksjonspotensiale i NPY/AgRP-nevroner, men eksakt hvordan dette foregår på intracellulært nivå er usikkert (20, 63). NPY og AgRP stimulerer til matinntak via påvirkning av sultsenteret, det laterale hypothalamiske området (67). Ghrelin er derfor en orexigen mediatorsubstans som induserer sult og resulterer i anabolsk metabolisme. Foreløpig er ghrelin den eneste påviste orexigene mediatorsubstansen (56).

Sirkulerende ghrelinkonsentrasjon øker før et måltid (31). Det er ikke funnet bevis på at ghrelin initierer et måltid direkte og det spekuleres dermed i om hormonet kun øker i serumkonsentrasjon ved forventet måltid. Det som er sikkert, er at ghrelin minker postprandialt med mengde kalorier inntatt ved forutgående måltid, og anorexigene signalveier vil være dominerende. Ved stor mengde inntatte kalorier ved et måltid, vil neste måltid komme senere og mengden kalorier ved dette måltidet være mindre enn antatt (68).

4.3.3.2 Sentral effekt

Aktivering av GHS-R1a fører til dose-relatert utskillelse av veksthormon fra hypofysen. Tilsvarende viser studier at intravenøs infusjon av ghrelin gir økt sirkulerende veksthormon.

Selve mekanismen bak dette er ukjent, men det er mulig at ghrelin virker direkte på hypofysen eller indirekte via hypothalamus (50, 69). Veksthormon virker på det fleste perifere vev. Hormonet fører til økt lagring av proteiner. Videre fører veksthormon til økt frigjøring av fettsyrer fra fettvevet og økt forbruk av fett som energi. I tillegg gir veksthormon insulinresistens med økt mengde karbohydrater og insulin i blodet, og dermed redusert forbruk av karbohydrater (7). Disse endringene i metabolisme er gunstige som beskyttelse mot sult. Perifere celler kan bruke fett som energi, mens hjernen fremdeles kan benytte seg av glukose, ettersom hjernens glukosetransporter ikke er insulin-avhengig (7).

Det er ikke funnet ghrelinreseptor på noen av de CRH-produserende cellene i paraventrikulære nucleus. Derfor er det lite sannsynlig at ghrelin påvirker stressaksen herifra. På den annen side er det funnet GHS-R på ACTH-produserende celler i hypofysen, slik at det er mulig at ghrelin påvirker stressaksen direkte herifra. Effekten er todelt ettersom ghrelin vil ha stressdempende effekt ved stress, mens hormonet har stressinduserende egenskaper i ikke-stressende situasjoner (70). Ghrelin hemmer dermed den stressinduserte utskillelsen av ACTH og stressaksens anorexigene effekt faller bort. Stress fører derfor til økt matinntak, mens matinntaket reduseres i ikke-stressende situasjoner. Dette kan være en mekanisme for å opprettholde energihomeostase.

Det er ingen studier som tyder på at ghrelin har direkte effekt på TRH-nevroner. Derimot vil aktiveringen av NPY-nevroner som har projeksjoner til paraventrikulære nucleus hemme dannelsen av TRH her. Dette skjer enten via inhibisjon av gentranskripsjon eller ved å hemme utskillelse av alfa-MSH (71).

Ghrelin har også innvirkning på reproduksjonssystemet på et sentralt nivå. Det finnes GHS-R på GnRH-nevroner i hypothalamus. Ghrelin binder til sin respektive reseptor og aktiverer en inhibitorisk GABA-signalvei som hemmer utskillelsen av GnRH (72).

4.3.3.3 Perifer effekt

Ghrelin øker gastrisk motilitet enten direkte via afferent del av den vagale nerven, og dermed den vago-vagale refleksen, eller via påvirkning av nervus vagus gjennom nevroner i nucleus tractus solitarius. Vagale nevroner fra hjernestammen stimulerer deretter cholinergiske, enteriske nevroner forbundet med magesekken (73). Dette fører til økt gastrisk motilitet og magesekken vil være klar til å ta mot mat.

Ghreltin påvirker glukosemetabolismen, men en fullstendig oversikt over ghreltins effekt er ikke avdekket. Hormonet skaper insulinresistens i perifert vev. Dette fører til økt fastende blod-glukose og dermed oppstår ikke hypoglykemi. Til tross for insulinresistens i perifert vev, opprettholdes sensitiviteten til lever ved påvirkning fra veksthormon (7, 74).

Ghreltin har anti-lipolytisk effekt på hvitt fettvev, som fører til akkumulering av lipid. Effekten forsterkes ved at sentralt ghreltin hemmer sympatisk aktivitet (47).

Ghreltin hindrer apoptose og har anti-inflammatorisk effekt ved at hormonet undertrykker dannelse av pro-inflammatoriske cytokiner og hemmer akutfaseproteiner (75).

Ghreltin har en beskyttende effekt ovenfor det kardiovaskulære systemet ved at hormonet dilaterer arterier, senker blodtrykket og øker hjertets minuttvolum (76).

4.4 Interaksjon mellom leptin og ghreltin

4.4.1 Motregulatorer

Ved positiv energibalanse vil uttrykket av leptin være høyt, mens ghreltinkonsentrasjonen i blodet vil være lav. Ved negativ energibalanse vil tilstanden være omvendt (7). Dermed dominerer ghreltin og leptin henholdsvis ved sult og metthet, og signaliserer endret energihomeostase i hver sin ende av appetittskalaen (tabell 1).

I tillegg har leptin og ghreltin invers effekt på en rekke andre hormoner uttrykt i hypothalamus. Som tidligere nevnt vil leptin stimulere til utskillelse av CRH og TRH, som begge øker leptins anorexigene effekt ved å initiere økt metabolisme og redusert matinntak (7, 40, 42, 43). På den annen side vil ghreltin inhibere frigjøringen av CRH og TRH ettersom dette er mer gunstig for ghreltins sultinduserende virkning (70, 71). Leptin har også stimulerende effekt på GnRH-utskillelsen (44), mens ghreltin hemmer frigjøringen (72). Dette er gunstig ettersom reproduksjon ikke bør prioriteres når kroppen er i sulttilstand.

Ut ifra dette kan det konkluderes med at leptin og ghreltin har motsatt effekt innen appetittreguleringen. Hvilket hormon som dominerer avhenger av kroppens energistatus.

	Leptin	Ghrelin
Matinntak	↓	↑
CRH	↑	↓
TSH	↑	↓
GnRH	↑	↓

Tabell 1. Leptin reduserer matinntak, men øker CRH-, TSH- og GnRH-utskillelse. Ghrelin øker matinntaket, men gir redusert utskillelse av CRH, TSH og GnRH.

4.4.2 Ghrelins påvirkning på leptin

Ved høy konsentrasjon av ghrelin i blodet vil leptin undertrykkes. Ghrelin aktiverer NPY-nevroner som har inhiberende synapser med POMC-nevroner via Y1-reseptoren. Dette medfører hyperpolarisering av POMC-nevrontet og redusert evne til å danne et aksjonspotensiale ved binding av leptin til reseptoren på disse nevronene. POMC-nevroner vil dermed ha redusert evne til å frigjøre alfa-MSH og POMC-substans så lenge NPYs inhiberende virkning opprettholdes (77, 78).

I tillegg vil aktivering av NPY-nevroner føre til utskillelse av gamma-aminosmørsyre (GABA), som indirekte inhiberer uttrykket av POMC (63). Både alfa-MSH og POMC vil i utgangspunktet redusere matinntak (5, 7), men denne effekten opphører og dermed initieres matinntak som respons på ghrelin.

AgRP, som kosekreres med NPY, er en kompetitiv antagonist for melanocortin-4 reseptoren i hypothalamus. Dette er en anorexigen reseptor, slik at antagonisme vil resultere i økt matinntak (79, 80). Ghrelin har dermed to angrepspunkter i melanocortin-signalveien ved hemming av alfa-MSH-frigjøring og antagonisme av MC4R.

4.4.3 Leptins påvirkning på ghrelin

Når leptin og følelsen av metthet er dominerende vil ghrelin undertrykkes. Leptin aktiverer POMC/CART-nevroner som fører til en dose-avhengig reduksjon i NPY (12, 81) og AgRP (42). Dette gir direkte reduksjon i sultfølelsen. Videre har NPY-nevroner ingen mulighet til å skille ut GABA (69) og dermed kan POMC-aktiviteten øke indirekte. Det oppstår en tilstand som er gunstig for å fremheve metthetsfølelsen.

Noen NPY-nevroner uttrykker MC3-reseptoren. Alfa-MSH, dannet i POMC-nevroner, har stimulerende effekt på denne reseptoren (10). Dermed aktiveres NPY-nevrontet og kan

deretter hemme frigjøring av POMC og alfa-MSH. Dette resulterer i at POMC-nevronet har en negativ autoregulering av seg selv, noe som er nokså oppsiktsvekkende ettersom NPY og alfa-MSH utenom dette har motsatt effekt.

Leptin regulerer ikke appetitten kun på sentralt nivå. Hyperleptinemi hemmer økningen av sirkulerende ghrelin ved kalori restriksjon (82). Mekanismen bak dette er ukjent, men det tyder på at leptin også regulerer metthet perifert via inhibisjon av ghrelin.

5.0 Vektregulering

Hvor mye en person veier er nært relatert til appetitt og matinntak. Målet er å opprettholde en stabil vekt over tid. For at dette skal være mulig kreves energihomeostase, der inntatt energi i form av mat tilsvarer energiforbruket (83). Til tross for mange aktører i et nøye regulert system, sliter mange mennesker med å opprettholde normal, stabil vekt. Videre beskrives mulige årsaker til dette, samt behandlingsalternativer under utvikling med hovedfokus på ghrelin-signalveien.

5.1 Overvekt og fedme

I 2014 anslo World Health Organization (WHO) at 1,9 milliarder mennesker var overvektige på verdensbasis. 600 millioner av disse led av fedme. WHO definerer overvekt og fedme slik:

Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health (2).

Som mål på overflødig kroppsfett brukes gjerne kroppsmasseindeks (KMI), som kan beregnes med formelen: $KMI = \text{vekt} / \text{høyde}^2$. KMI tilsvarer dermed vekten delt på kvadratet av høyden. WHO har utarbeidet et klassifiseringssystem der overvekt tilsvarer KMI på 25,0 kg/m² til 29,9 kg/m². KMI over 30,0 kg/m² klassifiseres som fedme (84). Videre i oppgaven vil jeg bruke ordet «overvektige» om alle med KMI over 25,0 kg/m², slik at både overvekt og fedme havner under denne betegnelsen med mindre annet er beskrevet.

5.1.1 Mulige årsaker til overvekt

Overvekt og fedme oppstår når matinntaket overskrider energiforbruket (7). Hvorfor skjer dette når appetitten er så nøye regulert i forhold til å holde vekten stabil? Dette er et vanskelig spørsmål å svare på, ettersom det ikke er noen entydig fasit. Trolig er det flere faktorer som spiller inn, der en stillesittende livsstil, endring i tarmbakterier, psykologiske faktorer og genmutasjoner kan være bidragsytende.

5.1.1.1 Livsstil

Menneskekroppen har gjennom evolusjonen utviklet seg til å beskytte mot underernæring og spare på energi, ettersom tilgangen på mat har vært svært varierende i tidligere århundrer. Med dagens overflod av mat i den vestlige verden, er det svært lite som skal til for å legge på seg; 44 kJ/10,5 kcal for høyt daglig inntak vil i løpet av 20 år gi en vektøkning på 10 kg (85).

Dermed vil trolig en moderne livsstil være en av hovedaktørene i fedmeproblematikken på verdensbasis. Stadig mer ferdigprodusert mat med høyt energiinnhold, sammen med redusert fysisk aktivitet, gir et regnestykke med det negative svaret: økende kroppsmasse (2). Man kan ikke godta dette som en fullgodt svar, ettersom denne konklusjonen tilsier at hele befolkningmassen i vestlige land ville vært overvektig. Selvfølgelig er det noen mennesker som er mer opptatt av å holde seg i fysisk aktivitet og ha et sunt kosthold, og dermed unngår overvekt. Allikevel faller andre personer inn i en gruppe som til tross for trening og riktig kosthold har lettere for å legge på seg. Noe av skylden kan kanskje tilskrives faktorene beskrevet under.

5.1.1.2 Tarmbakterier

Den nyeste forskningen innen overvekt åpner muligheten for at tarmbakterier kan spille en viktig rolle. Forskning har vist at overvektige har en økt firmicutes/bacteroidetes-ratio i tarmen i forhold til normalvektige (86). Ved konservativ og operativ behandling av overvekt øker antall bacteroidetes og det blir færre firmicutes (87). Bakteriesammensetningen endres mot en ratio, som likner bakteriefloraen hos normalvektige.

Leptin regulerer dannelsen av noen typer antimikrobielle peptider, alfa-defensiner, i tarmen. Mus som mangler leptinreseptorer, db/db knock-out mus, har redusert mRNA-uttrykk for disse peptidene i paneth-celler i tarmen. Dette resulterer i endring i tarmbakteriene som beskrevet over, til tross for at de har lik vekt som tynne mus uten denne mutasjonen (88, 89). Dette funnet kan tyde på at leptin er med på å regulere tarmfloraen.

Mus som fra fødselen av hadde en bakteriefri tarm, la ikke på seg til tross for høy-fett og høy-karbohydrat diett (90). Videre studier innenfor området viste at mus med en bakteriefri tarm, hadde en økning i kroppsfett på 60% i løpet av to uker etter overføring av tarmmikrober fra normalvektige mus. Dette til tross for at de transplanterte musene spiste mindre enn tidligere. Det kan tyde på at mer energi utvinnes fra samme mengde mat hos musene tilført tarmbakterier (86).

På dette tidspunktet er mye usikkert og ytterligere forskning kreves for å avdekke sikre fakta rundt dette emnet. Et viktig spørsmål videre blir om endring av bakterier i tarmen er en årsaken til eller konsekvensen av overvekt?

5.1.1.3 Psykologiske faktorer

Det er mulig at følelser bidrar til å gi patologisk vektøkning. Kennedys meta-analyse (91) har sett på human aktivering av høyere kortikale sentre hos normalvektige og overvektige i forbindelse med matinntak. Det er en rekke forskjeller i hvilke kortikale sentre som er aktivert i hver fase av matinntak. Amygdala er i større grad aktivert hos overvektige før et måltid. Som tidligere beskrevet er amygdalas oppgave å forbinde sansestimuli og emosjoner (5). Det er mulig at overvektige er mer mottakelige for ytre stimuli i form av syn, lukt og smak, samt følelser relatert til disse sansene i relasjon til matinntak. Det kan føre til økt matinntak hos overvektige, til tross for at de ikke har en indre sultfølelse.

Prefrontale cortex utfører seleksjon av atferd, mens belønningssenteret aktiveres etter belønningsrelatert atferd, slik som matinntak (5). Disse områdene i hjernen er overaktivert hos personer med høy KMI etter et måltid (91). Det er mulig at dette gir seleksjon mot belønningsrettet atferd hos overvektige, som leder til ytterligere matinntak til tross for fysiologisk metthet.

Både leptin og ghrelin har innflytelse på belønningssenteret. Ikke overraskende stimulerer ghrelin til økt belønningsrettet matinntak via aktivering av ventrale tegmentale område (VTA) hos rotter (92). Derimot vil leptin administrert direkte i VTA gi redusert matinntak hos normalvektige mus. Leptin kan i den forbindelse være en bidragsyter til å hindre overvekt ved å inhibere belønningsfølelse relatert til matinntak. Diett-induserte overvektige (DIO) mus har delvis mistet denne funksjonen og er mindre sensitive til leptinpåvirkning i VTA (93). Det kan ikke utelukkes at leptinresistens i VTA forekommer hos mennesker også, og vil i så tilfelle kunne være en mulig mekanisme bak den økte aktiveringen av det humane belønningssenteret funnet i Kennedys meta-analyse (91).

5.1.1.4 Genmutasjoner

Det er estimert at 20-25% av overvekt kan tilskrives genetikk (7). Det er funnet flere genmutasjoner som gir overvekt og disse kommer gjerne til uttrykk allerede i tidlig alder. De vanligste monogene mutasjonene gir MC4R-mangel. Eksempler på andre sjeldne, monogene mutasjoner identifisert hos mennesker gir leptinmangel, manglende/defekt leptinreseptor, POMC-mangel og mangel på alfa-MSH. Alle disse tilstandene gir hyperfagi og overvekt. I tillegg gir POMC-mangel redusert kortisoldannelse, mens leptinmangel gir hypogonadisme og hypothyroidisme på sentralt nivå (7, 94).

Til tross for at det er identifisert flere monogene mutasjoner, er det et fåtall av overvektige som har slike genfeil (7). De fleste genetiske overvektstilfeller er heller polygenetiske (95). Med dagens kunnskap er det allikevel kun enkeltindivider som kan bebreide genetiske faktorer for sin overvekt. Genetiske mutasjoner dannes og konserveres i befolkningen over tid. På verdensbasis har prevalensen av overvektige mer enn fordoblet seg de siste 30 årene og genmutasjoner kan ikke oppstå så hurtig (2, 7). Dermed vil andre faktorer, slik som livsstilsendringer, høyst sannsynlig være viktigere årsaker til det økende antallet overvektige.

5.1.2 Ubalanserte hormoner

Hos overvektige måles unormale konsentrasjoner av leptin og ghrelin. Det er dannet flere teorier om hvorfor det er slik. Under beskrives disse teoriene for både leptin og ghrelin.

5.1.2.1 Leptin

Leptin øker med økende KMI (30). Sirkulerende leptin, både i fri og bundet form, er høyere hos en overvektig gruppe mennesker i forhold til en gruppe med lavere vekt (28, 69, 96). Leptins anorexigene effekt tilsvarer ikke den sirkulerende konsentrasjonen, ettersom de overvektige, til tross for unormalt høy leptinkonsentrasjon, fortsetter å spise store mengder mat. Mekanismen bak dette kan tenkes å være en form for leptinresistens. Ikke total resistens ettersom leptin fortsatt har noe funksjon, men en relativ leptinresistens. Det er gjort mye forskning innenfor dette området, spesielt på dyr. Årsaken til leptinresistens er fortsatt ikke klarlagt, men tre sentrale hypoteser er dannet: mettede leptintransportere, defekt signaltransduksjon og endogen inhibisjon av leptin (1).

5.1.2.1.1 Mettede leptintransportere

En av årsakene til leptinresistens kan være mettet transport over blod-hjerne-barrieren (1). For å underbygge dette har Caro og kollegaer (97) gjort målinger av leptinkonsentrasjonen både i blod og cerebrospinalvæsken hos 23 normalvektige og åtte overvektige personer. De overvektige hadde et 300% høyere sirkulerende leptinnivå, men kun 30% høyere nivå i cerebrospinalvæsken i forhold normalvektige. Dette gir en ratio mellom konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken og serum som er 3-4 ganger lavere hos overvektige. Dermed er det kun en liten andel som når hjernen hos overvektige i forhold til mengden sirkulerende leptin.

Flere studier, med liknende resultater, har blitt gjennomført på dyr. Mus som er overvektige og hyporesponsive ovenfor perifer administrert leptin, reagerer fortsatt på sentral leptin-injeksjon (1, 98, 99).

El-Haschimi (99) har gjennomført en studie som sammenligner STAT-3 DNA-aktivering etter leptininjeksjon hos mus. Den ene gruppen fikk lavfett-diett (10% fett) og den andre gruppen høyfett-diett (45 % fett) over fire og 15 uker. Ved 4 uker ga perifer leptinadministrasjon aktivering av STAT-3-DNA hos begge grupper og det var ingen tegn til resistens. Hvis gruppen med høyfett-diett var resistente for leptin på dette tidspunktet, ville resistensen enten være lavgradig eller ha oppstått via en annen mekanisme som ikke kunne påvises i denne studien.

Ved 15 uker fant El-Haschimi (99) ingen aktivering av STAT-3-signalveier hos høyfett-mus ved perifer administrasjon av samme dose injisert leptin som tidligere, men derimot signifikant aktivering ved intracerebroventrikulær-injeksjon. På den annen side hadde lavfett-mus aktiverte STAT-3-signalveier ved både perifer og sentral administrasjon. Dette samsvarer med studien Caro (97) har utført på mennesker, som tyder på perifer resistens. Overvektige klarer ikke å frakte tilstrekkelig leptin fra kroppen til hjernen, slik at det er mulig at leptins transportere i blod-hjerne-barrieren er mettede. Det sentrale reguleringscenteret får i det tilfellet ikke et representativt inntrykk av tilstanden perifert i kroppen.

Interessant nok er db/db-mutasjons mus, som mangler leptinreseptoren, i større grad overvektig enn diett-indusert-overvektige (DIO)-mus (99). Trolig tilsier dette at noen leptinsignaler når frem til hypothalamus hos DIO-mus og de har dermed en relativ leptinresistens.

5.1.2.1.2 Defekt signaltransduksjon

En annen hypotese er at overvektige har en lavere leptinsensitiviteten i hjernen (1). Levins studie (100) har tatt for seg denne teorien og funnet nedsatt sensitivitet for leptin i hypothalamus, der aktivering av STAT-3-signalveier er redusert hos DIO-rotter i 4-5 ukers alder. Den sentrale hyposensitiviteten oppsto allerede før rottene var overvektige og fikk kaloririk kost. Levin så ingen reduksjon i transport over blod-hjerne-barrieren hos disse rottene før etter 23 uker. Dette kan tyde på at en sentral reduksjon i leptinsensitivitet er en mulig bidragsyter til overvekt, mens nedsatt transport over blod-hjerne-barrieren tilkommer

uavhengig av sentral insensitivitet og sekundært til overvekt. El-Haschimis studie (99) tyder også på at det tar tid å utvikle mettede transportere, ettersom hans forsøksrotter ikke viste tegn til resistens før etter 15 uker på høyfett-diett.

5.1.2.1.3 Inhibering av leptins anorexigene effekt

En annen mekanisme bak sentral leptinresistens kan være overdrevent uttrykk av SOCS-3, som er en inhibitor av leptins signalvei (1, 34). Bjørbæk (34) tok i bruk mus med en mutasjon som ga et ukontrollert uttrykk av agouti-protein. Disse musene hadde forhøyet sirkulerende leptin, samt sentral og perifer resistens mot hormonet. SOCS-3-mRNA-uttrykket i hypothalamus hos disse dyrene var økt sammenlignet med kontrollmus. SOCS-3 kan være en bidragsyter til leptins nedsatte vektreduserende effekt og sentrale resistens. SOCS-3 hemmer STAT-signalveien og kan dermed være en mulig mekanisme bak den reduserte STAT-aktivering Levin fant i sin studie (100).

El-Haschimi (99) fant ingen forskjell i SOCS-3 hos mus føret på høyfett- og lavfett-diett etter 18 uker. Ingen absolutt vekt er notert hos de to testgruppene i hver av studiene, men trolig vil vektforskjellen mellom gruppene innad i studiene være mye større hos Bjørbæk (34), ettersom overvektsgruppen hans har en genmutasjon. Større forskjell i vekt, og dermed i leptinkonsentrasjon, vil gi større sjanse for å oppnå signifikant endring i SOCS-3-uttrykket. Det bør bemerkes at Bjørbæks resultater (34) ikke kan overføres direkte til mus eller mennesker uten tilsvarende patologi, ettersom det ikke er sikkert at resultatene reflekterer overvektsfysiologi.

I tillegg har det vist seg at mus med haploid uttrykk av SOCS-3-genet er mer sensitive for leptin. En lav dose leptin ga vektreduksjon hos disse musene, men ikke hos kontrollmus ved samme dose. Det viste seg at STAT-3-aktivering hos de genmuterte musene varte mye lenger enn hos kontrollene. Oppsiktsvekkende nok utgjorde det heller ingen forskjell i leptinkonsentrasjon og vekt om forsøksdyrene fikk høyfett-diett eller vanlig fôr (101). Dette underbygger at SOCS-3 kan være svært sentral i leptinsensitivitet. Ved tilstedeværelse, er SOCS-3 en potent hemmer av leptin. Inhibitoren kan redusere følsomheten leptin har for å aktivere intracellulære signalveier og trolig gir økte mengder SOCS-3 leptinresistens.

5.1.2.2 Ghrelin

Økt ghrelinsensitivitet, redusert post-prandialt fall eller redusert fastende ghrelin kan være mulige årsaker til endringen i ghrelinkonsentrasjonen observert hos overvektige.

5.1.2.2.1 Økt ghrelinsensitivitet

Det spekuleres i om overvektige er mer sensitive for sirkulerende ghrelin. Durce og kollegaer (69) har gjennomført en studie hvor 12 normalvektige og 12 overvektige personer fikk infundert saltvann, lavdose-ghrelin (1,0 pmol/kg/min) og høydose-ghrelin (5,0 pmol/kg/min) med over 48 dagers mellomrom. Et måltid ble servert 45 minutter ut i infusjonen og testpersonene kunne spise så mye de orket den neste halvtimen. Inntil 27 timer etter forsøket førte testpersonene matdagbok. Resultatet tilsa at lavdose-ghrelininfusjon gir et økt matinntak hos de overvektige. Tilsvarende effekt ser man ikke hos normalvektige, selv om de hadde samme ghrelinkonsentrasjon i blodet. Begge gruppene økte matinntaket etter høydose-ghrelin, men de overvektige hadde høyere ghrelinkonsentrasjon i blodet og et mye større inntak av mat sammenliknet med det normalvektige.

Durce og kollegaer sitt resultat (69) kan tyde på at personer med høy KMI er mer sensitive for ghrelin, siden de øker matinntaket ved en lavere dose sirkulerende ghrelin, der de med normal KMI ikke vil oppleve sult. Resultatet viser også at overvektige i alle fall ikke er resistente mot ghrelin.

5.1.2.2.2 Redusert post-prandialt ghrelinfall

Normalt vil ghrelin øke før et forventet måltid og synke hurtige etter matinntak (31). English (96) har utført en studie hvor han og kollegaer undersøker post-prandialt fall av ghrelin:

We investigated the plasma ghrelin response to food intake in obese and lean individuals to see whether the obese fail to suppress ghrelin secretion post-prandially, possibly leading to greater energy intake.

13 normalvektige og ti overvektige friske personer var med i studien. Kvinnene fikk servert et måltid på 551 kalorier og herrene 714 kalorier. English fant at de normalvektige personene hadde et signifikant fall i plasma-ghrelin 30 minutter post-prandialt, som ikke framkom hos de overvektige etter samme måltid. Uten videre forskning er det ikke mulig å trekke en konklusjon på bakgrunn av dette resultatet. På den ene siden vil manglende reduksjon av hormonet etter måltid, kunne tyde på at ghrelinproduksjonen allerede er maksimalt redusert

som respons på positiv energibalanse hos overvektige. Denne hypotesen tilsier at ghrelin ikke bidrar til overvekt. På den annen side kan manglende signifikant reduksjon i ghrelinkonsentrasjonen post-prandialt ha sin årsak i at overvektige har nedsatt hormonelle reaksjoner på matinntak, og dermed ikke føler seg mette etter et måltid. De vil derfor fortsette å spise, til tross for at de har inntatt tilstrekkelig mengde næringsstoffer. Hypotesen tillegger ghrelin skyld i overvekt.

5.1.2.2.3 Redusert fastende ghrelinkonsentrasjon

English og kollegaers studie (96) beskrevet over, viste også at sirkulerende ghrelin i fastende tilstand var lavere hos den overvektige gruppen. Dette samsvarer med studier gjennomført på rotter, der de normalvektige rottene har signifikant høyere nivåer av ghrelin etter 24-timers faste i forhold til overvektige rotter (102). Dette vil være naturlig ettersom overvektige har et større energilager å tære på under faste og de trenger derfor ikke å strebe etter mat på samme måte som normalvektige. Redusert fastende ghrelinkonsentrasjon kan være en tilpassing til overvekten og ikke en direkte patologisk faktor.

Likevel kan disse resultatene diskuteres, ettersom Druse og kollegaer ikke fant signifikant forskjell i fastende ghrelinkonsentrasjon hos de to vektgruppene. Årsaken til de motstridende resultatene kan ligge i at testpersonene til English og Druse henholdsvis hadde en gjennomsnittlig KMI på 42,8 kg/m² (96) og 31,9 kg/m² (69).

5.2 Vektreduksjon

Overvekt er sterkt relatert til flere sykdommer, slik som hjerte- og karsykdommer, søvnapné, diabetes type 2, hypertensjon, artrose i knær og hofte, samt noen typer kreft som colon- og mammae cancer. Risikoen for å bli rammet av disse sykdommene øker med økende KMI (2, 103). Helsemessig risiko, redusert livskvalitet og økende prevalens av overvekt, gjør at det er nødvendig med en effektiv intervensjon mot vektøkning. Det er viktig å påpeke at overvekt ikke er en sykdom i seg selv og at det derfor bør være risiko for følgesykdom som avgjør nødvendigheten av behandling (104).

5.2.1 Dagens behandling

I dag brukes i stor grad konservativ behandling i kampen mot overvekt. Livsstilsendringer er det viktigste tiltaket, der sunnere kosthold og økt fysisk aktivitet danner grunnlaget for

vektreduksjon. Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer (104) anbefaler økte mengder grovt korn, rent kjøtt og fisk, vanninntak, lettere meieriprodukter og fem porsjoner (150g) frukt og grønnsaker hver dag for å oppnå diett-indusert vektreduksjon. Mengden mettet fett bør reduseres og søtsaker være forbehold én dag i uken. I retningslinjene understrekes viktigheten av regelmessige måltider, der tre hovedmåltider med 1-2 mellommåltider er anbefalt.

Helsedirektoratet veileder videre til 30 minutter daglig aktivitet med moderat til høy intensitet for å unngå vektøkning hos normalvektige personer. Vektreduksjon basert på kun fysisk aktivitet er vanskelig. Derfor vil en kombinasjon av endret diett og fysisk aktivitet være det mest gunstige, både for vektreduksjonen i seg selv, men også av helsemessige årsaker (104).

Det er også mulighet for medikamentell behandling av overvekt. Orlistatin er det eneste registrerte legemidlet i Norge, som kan brukes til dette formålet. Medikamentet hindrer 10% av triglycerid-opptaket i tarmen ved å hindre omdanningen fra fett. Bivirkning som flatulens, økt avføringsfrekvens og fet avføring forekommer, men kan til en viss grad unngås ved å redusere fettinnholdet i kosten (104).

Kirurgisk behandling av sykkelig overvektige ($KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ eller $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ med fedmerelaterte følgetilstander) er økende og i 2010 ble rundt 2000 personer operert i Norge. Gastrisk bypass er den vanligste operasjonen i Norge, der magesekken volum reduseres og tarmen kobles om for å oppnå malabsorpsjon. Andre mindre brukte metoder er: langsgående reseksjon av magesekken (gastric sleeve), biliopancreatisk avledning med duodenal omkobling og båndkirurgi (104, 105). I de nasjonale faglige retningslinjene for behandling av overvekt (104) vurderer Helsedirektoratet nytten av kirurgisk behandling slik:

På rett indikasjon kan et godt planlagt og teknisk vellykket kirurgisk inngrep med god oppfølging gi en forutsigbar og langvarig vektreduksjon (20-50 %), bedre livskvalitet og bedring av vektrelaterte følgesykdommer.

Gastrisk bypass er den mest effektive intervensjonen mot overvekt og ingen annen kirurgi gir mer effektivt vekttap (87).

5.2.2 Endret hormonkonsentrasjon ved vektreduksjon

Ved reduksjon i vekt endres ghrelin og leptin i retning av konsentrasjonen hos normalvektige. Flere studier har tatt for seg hvordan endret kosthold, økt fysisk aktivitet og kirurgi påvirker hormonene.

5.2.2.1 Leptin

Konsentrasjonen av sirkulerende leptin er proporsjonal med mengden fettvev i kroppen (30). Hypotetisk sett bør derfor sirkulerende leptinkonsentrasjon synke ved vektreduksjon.

Thong og kollegaer (106) har forsket på hvordan endret kosthold og økt fysisk aktivitet over 12 uker påvirker sirkulerende leptinkonsentrasjon. 52 menn med gjennomsnittlig KMI på 31,4 kg/m² ble delt i fire grupper; en kontrollgruppe som skulle opprettholde stabil vekt, en gruppe med diett-indusert vekttap, en tredje vektstabil-treningsgruppe og en siste gruppe som skulle gå ned i vekt ved hjelp av både trening og diett. De to vektreduksjonsgruppene hadde tilsvarende kaloritap hver dag. Resultatene viste at både kontrollgruppen og den vektstabile-treningsgruppen hadde opprettholdt stabil vekt og uendret leptinnivå. De to andre gruppene hadde begge gått ned i overkant av sju kilogram og forskjellen i vektreduksjon var ikke signifikant mellom disse to gruppene. Vektreduksjonsgruppene oppnådde ekvivalent reduksjon i leptinnivå. Ut ifra dette kan det konkluderes med at leptin synker ved vekttap uavhengig av metode brukt for å gå ned i vekt. Leptin reduseres ved negativ energibalanse både grunnet redusert energiinntak og økt energiforbruk.

Saris studie (107) motsier dette ved å anmode at leptinnivået reduseres på bakgrunn av økt fysisk aktivitet alene. Matinntaket ble ikke endret og testpersonene gikk ned i vekt, men leptinendringen var fortsatt signifikant etter at vekttapet ble justert for. Tatt i betraktning at energiinntaket ikke ble oppjustert for å imøtekomme det økte energiforbruket, gjør at studien har en konfunderende faktor i negativ energibalanse. Det kan ikke utelukkes at det er dette som påvirker leptinnivået. Resultatene vil i så tilfelle stå i samsvar med Thongs resultater (106).

For øvrig har akutt trening ingen effekt på leptinkonsentrasjonen (108). Sari (107) avdekket ingen signifikant reduksjon i leptin, før etter én uke med trening. Trening i seg selv påvirker ikke leptinkonsentrasjonen, men negativ energibalanse etter langvarig trening kan redusere leptin.

Wadden og kollegaer (109) har forsket på hvordan lavt kaloriinntak påvirker sirkulerende leptin over en kortere og en lengre periode (opptil 40 uker). Det ble funnet at fettreduksjonen gjenspeilet leptinkonsentrasjonen ved studiens slutt. Thong konkluderte også med at leptin korrelerte positivt med fettmasse etter 12 ukers vektreduksjon (106). Frem til uke ti fantes det derimot ingen korrelasjon mellom disse faktorene i Waddens studie (109). Initialt var det heller størrelsen på kaloritapet som påvirket leptinnivået hos forsøkspersonene, og ikke fettmassen. Årsaken til dette er usikker.

Det bør nevnes at Thong (106) fant svært varierende leptinnivå hos den vektstabile-treningsgruppen. Innad i gruppen kunne det observeres både økt, redusert og uendret leptinkonsentrasjon uten at dette ga signifikant endring sammenlagt. Ulik sekresjonsmengde, eliminasjon, eller fraksjon sirkulerende fritt og bundet leptin blant individene, kan være årsaker til dette. Flere studier har fått resultater som viser individuelle forskjeller i leptin etter trening (108).

5.2.2.2 Ghrelin

Ghrelin defineres som et sulthormon og teoretisk sett bør hormonet øke ved vektreduksjon. Dette har Cummings og kollegaer påvist i sin studie (del 1) (110). 13 overvektige personer fikk hjelp til vektreduksjon over en periode på tre måneder. Dietten ble deretter justert, slik at forskningsdeltakerne holdt stabil vekt de neste tre månedene. Gjennomsnittlig vekttap var 17,4% av opprinnelig vekt. Dette førte til en signifikant økning i ghrelinkonsentrasjon gjennom hele døgnet i forhold til før diett-indusert vektreduksjonen. Økte mengder sirkulerende ghrelin etter vekttap har også blitt påvist i andre studier uavhengig av om testpersonene var overvektige eller normalvektige (111, 112). Antakeligvis er dette kroppens måte å kompensere på, slik at vekten ikke faller ytterligere, men heller justeres tilbake til opprinnelig vekt.

Trening i seg selv øker ikke ghrelinnivået i plasma. Leidy (112) har vist at normalvektige kvinner som trente og hadde en diett som kompenserte for dette kalorimessig, hadde et stabilt ghrelinnivå. Kvinner som trente i kombinasjon med kaloriunderskudd, hadde derimot signifikant økning i ghrelinkonsentrasjon. Samme konklusjon kan trekkes fra studier gjennomført med moderat overvektige kvinner (113). Vektreduksjon sekundært til negativ energibalanse er nok hovedaktøren bak det økte ghrelinnivået.

Cummings studie (del 2) (110) tok for seg sirkulerende ghrelinnivå hos pasienter gjennomgått Roux-en-Y gastric bypass for 9-31 måneder siden. Til sammenlikning ble to kontrollgrupper inkludert; en normalvektig gruppe og en diett-indusert-vektreduksjonsgruppe med lik KMI (40 kg/m^2) som de som hadde mottatt kirurgisk intervensjon ved forsøkets slutt. Alle deltakerne hadde stabil vekt siste tre måneder før ghrelinkonsentrasjonen ble målt. Kontrollgruppene hadde pre-prandial økning og post-prandial reduksjon i ghrelinkonsentrasjon. Hos den opererte gruppen var ghrelinnivået signifikant lavere gjennom hele døgnet og det fantes heller ingen variasjon i relasjon til måltider. Diurale endringer var heller ikke tilstede.

Gastrisk bypass endrer gastrointestinal anatomi (105). Det kan være at reorganiseringen av tarmen påvirker ghrelins metabolisme, enten via redusert produksjon eller sekresjon. Både acetyliert og des-acetyliert ghrelin ble målt i Cummings studie (110), slik at redusert acetylering kan ikke være en årsak til det svært lave ghrelinnivået hos gastrisk bypass-pasientene. Selv om den direkte årsaken til det lave ghrelinnivået ikke er bekreftet, kan dette i seg selv bidra til mindre sult, redusert matinntak og vellykket vektreduksjon hos denne pasientgruppen.

5.2.3 Ghrelin i behandlingen av overvekt

Det er gjort mye forskning angående påvirkning av ghrelin-systemet i overvektsbehandling. Det er enda ikke funnet noen sikre medikamenter som kan brukes på mennesker. Dette grunnet alvorlige bivirkninger som fekal inkontinens, takykardi, hjerteklaffdefekt, insomnia, hypertensjon, slapphet og død (114). Det er beskrevet flere angrepspunkter for å redusere ghrelins fysiologisk effekt: redusert dannelse, deaktivering, reseptorinhibisjon og inhibering av signalveier (115).

5.2.3.1 Redusert dannelse av aktivt ghrelin

Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) katalyserer acetyleringen av ghrelin. GO-CoA-tat er en antagonist av dette enzymet. Intraperitoneal administrasjon av antagonistene reduserer mengden sirkulerende aktivt ghrelin hos normalvektige mus. Videre reduserer én daglig dose intraperitoneal GO-CoA-tat i en måned i vektøkning hos mus på høyfett-diett, i forhold til kontrollgruppen (51). Det er en fordel at sjelden administrasjon gir effekt og at GOAT-antagonisten ikke må krysse blod-hjerne-barrieren for å nå virkningsstedet, men om

antagonisten er potent nok til å redusere vekt hos overvektige mus eller mennesker er usikkert.

Octreotid, et eksogent somatostatin, er vist å redusere ghrelinsekresjon fra ventrikkelen hos både fastende og fôrede rotter. Vektendringer ble ikke tatt høyde for i studien og etter 14 dager var octreotids effekt delvis borte (116). Octreotid kan nok ikke brukes i vektreduksjon ettersom somatostatin-analogen ble hurtig desensibilisert. Likevel illustrer dette at det finnes stoffer som hemmer ghrelin og kan være mulige mediatorer i behandling av overvekt. Videre forskning bør ta sikte på å identifisere disse.

5.2.3.2 Deaktivering av acyl-ghrelin

Et annet angrepspunkt i overvektsbehandling vil kunne være nøytralisering av perifert sirkulerende ghrelin (115). Ghr1-KLH og Ghr3-KLH er to vaksiner som aktiverer immunsystemet, som deretter trigges til å angripe aktivt ghrelin. Vaksinene ga redusert vektøkning hos rotter til tross for lik mengde matinntak som kontrollgruppen. Dette illustrer redusert effekt av maten. Videre ble det målt nedsatt konsentrasjon av ghrelin i cerebrospinalvæsken hos testrottene (114). Dette tyder på at aktiv ghrelin i mindre grad når den aktuelle reseptoren i hypothalamus. Mekanismen bak dette kan være redusert penetrering av blod-hjerne-barrieren, økt immunologisk degradering perifert, eller redusert evne til å aktivere eller binde til ghrelinreseptoren som følge av antistoff-binding til ghrelin. Selv om vaksinene hadde god effekt hos rotter, er det ikke sikkert de vil aktivere immunsystemet hos mennesker. Dessuten er det svært usikkert hva resultatet av en funksjonell, human vaksine vil være. Ulempen med vaksiner er at de ikke kan seponeres og forsvinne fra kroppen, slik som medikamenter. Virkning, og eventuelle bivirkninger, vil dermed vedvare over lengre tid.

Det også utviklet et spesifikt antistoff, GHR-11E11, som hydrolyserer ghrelins aktive del. Antistoffet reduserer matinntak hos normalvektige rotter (117). GHR-11E11 deaktiverer acyl-ghrelin og hindrer med dette orexigen effekt sentralt. Fordelen med et eksogent antistoffet er at det ikke modifierer kroppens immunforsvar. Antistoffet dannes ikke i kroppen og vil elimineres over tid.

Både antistoffet og vaksinene er utprøvd på normalvektige rotter, slik at effektiviteten i forhold til overvekt er ukjent. Derimot ble 33A, et annet antistoff spesifikt for acyl-ghrelin, administrert hos DIO-mus over en fireukersperiode. Ved en enkelt administrasjon hemmet

33A ghrelin-indusert matinntak signifikant. Langtidsstudien viste ingen forskjell i vekt hos 33A-injiserte DIO-mus og kontrollgruppen. Antistoffet økte mengden sirkulerende aktivt ghrelin åtte ganger (118). SPM-NOX-B11-2, som er en stabil RNA-base-forbindelse, binder også spesifikt til acyl-ghrelin. DIO-mus hadde en signifikant reduksjon i vekt første seks dager ved injeksjon av SPM-NOX-B11-2, men etter 13 dager hadde vekten utliknet seg med kontrollgruppens vekt. RNA-basen førte også til økt acyl-ghrelin i plasma (119). Økt sekresjon, som kompensasjonsmekanisme, ved nøytralisering av sirkulerende ghrelin kan være årsaken til manglende vektreduksjon. Dermed er det ikke sikkert antistoff-behandling av overvekt er så lovende som først antatt.

5.2.3.3 Antagonist

Antagonisme av ghrelinreseptoren er et mulig angrepspunkt i overvektsbehandling (115). Asakawas (120) har gjennomført en studie som tilsier at [D-lys³]-GHRP-6 er en potent antagonist for GHS-R både ved administrasjon intraperitonealt og intracerebrovaskulært. Peptidet hemmet matinntak hos normalvektige mus, DIO-mus og mus som manglet leptin (ob/ob-mus). Studien strakk seg over fem dager og gjentatte injeksjoner reduserte vektøkning. Flere studier vil være nødvendig for å undersøke om [D-lys³]-GHRP-6 er i stand til å redusere vekt.

Flere antagonister for ghrelinreseptoren har blitt forsket frem. Et eksempel på dette er den selektive GHS-R1a-antagonisten YIL-870. Per oral administrering ga signifikant vekttap hos DIO-mus opp til 20 dager (121).

BIM-28163 er angivelig en antagonist for GHS-R1a. BIM-28163 binder selektivt til denne reseptoren og hemmer ghrelin-indusert utskillelse av veksthormon. Oppsiktsvekkende nok viste det seg at antagonisten ga vektøkning ved perifer administrasjon i tilstrekkelige doser over sju dager hos rotter (122). En forklaring på dette kan være at BIM-28163 og ghrelin virker på forskjellige reseptorer, som induserer forskjellig virkning; GHS-R1a for utskillelse av veksthormon og en virtuell reseptor for vektpåvirkning. BIM-28163 vil i dette tilfellet virke som en agonist på den virtuelle reseptoren. Det kunne tenkes at GHS-R1b var den manglende aktøren, men studien viser at BIM-28163 ikke binder til denne reseptoren (122). Dermed finnes trolig en eller flere reseptorer som er ligand-spesifikke for ghrelin, som ikke er oppdaget enda. Inhibisjon eller antagonisme av GHS-R1a vil ut ifra resultatene i BIM-28763-

studien ikke være nyttig i behandlingen av overvekt. I motsetning til dette, vil det hypotetisk sett være gunstig å utvikle en antagonist som kun virker på den orexigene ghrelinreseptoren.

Det er ikke demonstrert at [D-lys³]-GHRP-6 binder spesifikt til GHS-R1a (120). Det er mulig at dette peptidet binder til den ukjente ghrelinreseptoren og hemmer ghrelins anorexigene effekt via denne. På den andre siden er det vist at YIL-870 binder med antagonistisk effekt til GHS-R1a og reduserer vekt hos mus (121), men det er ikke sikkert bindingen til reseptoren og effekten har sammenheng med hverandre. Det er mulig at YIL-870, i motsetning til BIM-28163, virker som antagonist på både GHS-R1a og den ukjente, vektreduserende ghrelinreseptoren.

5.2.3.4 Invers agonist

Som tidligere nevnt har GHS-R en basal aktivitet uavhengig av ghrelin. Forskere har funnet en invers agonist, [D-Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹]-substans P, som hemmer ghrelinreseptorens basale aktivitet og har svært lav antagonistisk effekt. Som følge av intracerebrovaskulær administrasjon av substans P, fikk rotter signifikant lavere matinntak og redusert vekt i forhold til kontrollgruppene. Reduksjon i NPY-uttrykk ble også observert (63). Dette tyder på at substans P er en mulig kandidat i overvektsbehandling, ettersom den inverse agonisten hemmer ghrelins reseptoraktivitet, samt aktiviteten i intracellulære, anorexigene signalveier.

Det bør nevnes at dette er en ikke-human studie med sentral administrasjon av substans P utført over en seksdagersperiode (63). Spørsmålet videre blir om peptidet tolereres ved perifer administrasjon og kan krysse blod-hjerne-barrieren for å nå sentrale ghrelinreseptorer. Om dette lar seg gjøre, er det likevel ikke sikkert at mennesker vil ha samme effekt av substans P som rotter. I tillegg er det svært usikkert hvor potent langtidsbehandling vil være og eventuelt hvilke bivirkninger dette vil medbringe.

5.2.3.5 Hemme NPY-signalveien

Y1 og Y5 er to av reseptorene som induserer sultfølelse på sentral nivå (14). En antagonist med affinitet for Y1, kan være et mulig angrepspunkt for medikamentell behandling av overvekt. J-104870 har antagonistisk virkning på NPY Y1-reseptoren. J-104870 hemmer NPY-indusert matinntak over 24 timer hos rotter, administrert både intracerebrovaskulært og

per oralt (123). Studier over en lengre periode er nødvendig for å kartlegge antagonistens virkning på overvektige. Det er mulig at oppregulering av NPY Y1-reseptoren vil hindre vektreduksjon. På den annen side er det lovende at J-104870 har egenskaper som tillater per oral absorpsjon og kryssing av blod-hjerne-barrieren.

MK-0557 er en selektiv antagonist for Y5-reseptorsubtypen. Langtidsvirkningen av 1 mg per oral MK-0557 ble undersøkt over en periode på 52 uker hos personer med KMI over 27,0 kg/m². 832 personer fullførte studien. Placebo og MK-0557 ga henholdsvis et vekttap på 1,8 kg og 3,4 kg. Forskjellen mellom gruppene var signifikant og Y5-antagonisten ble godt tolerert av testpersonene (124). Tatt i betraktning at forskjellen i vektreduksjonen mellom gruppene ikke er mer enn 1,6 kg etter ett år, vil bryderiet med å innta en tablett hver dag utlikne nytten. Monoterapi vil ikke være hensiktsmessig, men MK-0557 kan trolig ha god effekt i kombinasjon med andre vektreduserende legemidler.

6.0 Usikkerhet

6.1 Problemstilling

Appetitt- og vektregulering består av et svært komplekst system der flere hormoner er involvert. Bestanddelens signalveier, funksjon og relasjon til hverandre er kun delvis avklart. På grunn av at reguleringen styres av et svært intrikat system, vil det å trekke frem to hormoner gi et dårlig helhetsbilde. I tillegg har jeg vært forsiktig med å inkludere informasjon angående andre hormoner som påvirker ghrelin og leptin, som for eksempel insulin, for unngå uendelige mengder litteratur å sette meg inn i. Dette gir uten tvil en ufullstendig forståelse av leptin og ghrelins deltakelse i energihomeostasen.

Når det er sagt, er nok problemstillingen litt for omfattende. Svært mye forskning omhandler oppgavens tema og dette gjør det vanskelig å få en komplett oversikt. Jeg har derfor vært nødt til å trekke ut et fåtall av forskningsområdets artikler som var relevante for min oppgave. Dette *kan* ha ført til at jeg har oversett betydningsfull forskning, som kunne vært essensiell og endret min konklusjon.

6.2 Litteratur

Flere av studiene som er tatt i bruk i denne oppgaven har usikkerhet knyttet til seg:

- Flere av forsøkene er dyrestudier med rotter og mus. Flertallet av litteraturen brukt under avsnitt *4.0 Appetittregulering* og *5.2.3 Ghrelin i behandlingen av overvekt*, er dyrestudier. Det kan ikke utelukkes at ghrelin og leptin har forskjellig funksjon hos dyr og mennesker. Dyrestudiene kan derfor ikke direkte overføres til å gjelde mennesker uten at resultatene bekreftes i humane studier.
- Noen av studiene baserer sine resultater på bakgrunn av eksogene agonist-infusjoner. Konsentrasjonen i blodet eller cerebrospinalvæsken vil ikke korrespondere med fysiologiske konsentrasjoner. Dette kan påvirke resultatene og gi en kunstig fremstilling av hormonenes funksjon.
- Flere av forskningsartiklene, spesielt de humane studiene, innehar et begrenset antall testsubjekter. Resultatene kan dermed variere med hvilke personer som er valgt ut til å delta i studien og bør ikke generaliseres til å gjelde befolkningen.
- De humane overvektsstudiene har i de fleste tilfellene inkludert friske personer med KMI mellom 30-40 kg/m². Overvekt, ekstrem fedme og fedme sammen med komorbide sykdommer havner utenfor den inkluderte gruppen. Dermed er det usikkert hvordan deres

hormonnivå er før og etter vektreduksjon, samt hvordan ghrelinbehandling påvirker dem. Det er forståelig at disse gruppene er ekskludert, ettersom overvektige (KMI $<29,9 \text{ kg/m}^2$) trolig ikke vil ha stor nok vektforskjell i forhold til normalvektige til å gi signifikante resultater. Videre har de fleste ekstremt overvektige medfølgende sykdommer, som kan konfundere med studiens resultater.

- Få studier viser negative resultater eller ingen forskjell mellom normalvektige og overvektige. Dette kan komme av publikasjonsbias. Det kan også være at mine litteratursøk er mangelfulle og således ikke inkluderer disse forskningsartiklene (primærkildene).
- Jeg har i noen tilfeller brukt oversiktsartikler (sekundærkilder) som referanse, da det har vært vanskelig å oppdrive originalartikkelen. Dette er ikke optimalt ettersom oversiktsartiklene inneholder bearbeidet informasjon som kan ha blitt mistolket.

7.0 Konklusjon

Ghreltin og leptin regulerer appetitten ved å øke eller synke i konsentrasjon avhengig av kroppens energistatus. Ved positiv energibalanse øker og synker henholdsvis leptin og ghreltin for å redusere appetitten. Motsatte endringer av hormonene kan måles ved negativ energibalanse og dette vil resultere i matinntak. Disse naturlige forandringene i hvilket hormon som er dominerende, er svært viktig for å opprettholde stabil vekt.

Fettholdig kost, redusert fysisk aktivitet, endret tarmflora, belønningsrettet atferd og genmutasjoner bidrar til vektøkning. Sekundært til overvekt inntreer forhøyet leptinnivå og redusert ghreltinnivå, noe som gjenspeiler en positiv energibalanse. Ut fra dette burde overvektige føle seg mette, spise mindre og gå ned i vekt. Slik er det uheldigvis ikke. Dette har trolig sin bakgrunn i leptinresistens. Lavere sensitivitet for hormonet kan føre til at overvektige ikke føler seg like mette som konsentrasjonen i blodet skulle tilsi. Høyt matinntak, til tross for lavt ghreltinnivå, kan komme av at overvektige er mer sensitive ovenfor hormonet eller at manglende variasjon i konsentrasjon mellom måltider gjør det vanskelig å skille mellom følelsen av sult og mett.

Det er mulig å oppnå vektreduksjon gjennom endret kosthold, økt fysisk aktivitet, medikamentell behandling eller kirurgisk intervensjon. Ved konservativ behandling induserer vektnedgang en negativ energibalanse, som resulterer i fallende leptinkonsentrasjon og økende ghrelinkonsentrasjon. Orexigene signalveier er i denne sammenhengen dominerende og fremkaller sult. Kroppens sterke fysiologiske signaler gjør det derfor vanskelig å gå ned i vekt og å opprettholde vektreduksjonen. Et legemiddel som blokkerer ghreltins signalveier kan være løsningen på dette. Inntil videre ser en GOAT-antagonist, immunmodulerende vaksine, reseptorantagonist, invers reseptoragonist og NPY Y1-antagonist mest lovende ut. Ytterligere forskning er nødvendig for å kartlegge virkning, effektivitet og bivirkning hos mennesker. Tatt i betraktning at ghreltin kun er ett av mange hormoner i en kompleks vektregulering, kan det være at kroppen klarer å kompensere for manglende ghreltin og behandlingen vil kun ha effekt i kombinasjon med andre legemidler.

Det er fremdeles mange elementer av fysiologien bak vektreguleringen som er ukjent både hos normalvektige og overvektige. En fullstendig forståelse av ghreltin og leptins signalveier,

samt disse hormonenes samspill med andre hormoner, kan være nøkkelen til konsensus bak mekanismene for overvekt og hvordan overvekt kan behandles på mest mulig effektiv måte.

8.0 Referanser

1. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2007;8(1):21-34.
2. Overweight and obesity: World Health Organization; 2014 [20.09.14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Hauge A. Appetitt Store medisinske leksikon - store norske leksikon 2014 [30.04.15]. Available from: <https://sml.snl.no/appetitt>.
4. Bjørneboe G-E. Appetittregulering: Store medisinske leksikon - Store norske leksikon; 2009 [29.04.15]. Available from: <https://sml.snl.no/appetittregulering>.
5. Brodal P. Sentralnervesystemet. Universitetsforlaget AS; 2007. p. 131, 371-2, 485-99, 510-3, 48-49.
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.
7. Guyton AC. HJ. *Textbook of Medical Physiology* Saunders Elsevier 2011. p. 749-50, 845-51, 87-91, 99-902, 12-15, 28-34.
8. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition & metabolism*. 2007;4:18.
9. Homma A, Li HP, Hayashi K, Kawano Y, Kawano H. Differential response of arcuate proopiomelanocortin- and neuropeptide Y-containing neurons to the lesion produced by gold thioglucose administration. *The Journal of comparative neurology*. 2006;499(1):120-31.
10. Mounien L, Bizet P, Boutelet I, Vaudry H, Jegou S. Expression of melanocortin MC3 and MC4 receptor mRNAs by neuropeptide Y neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*. 2005;82(3-4):164-70.
11. Abbott CR, Rossi M, Wren AM, Murphy KG, Kennedy AR, Stanley SA, et al. Evidence of an orexigenic role for cocaine- and amphetamine-regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology*. 2001;142(8):3457-63.
12. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*. 1998;393(6680):72-6.
13. Shimizu-Albergine M, Ippolito DL, Beavo JA. Downregulation of fasting-induced cAMP response element-mediated gene induction by leptin in neuropeptide Y neurons of the arcuate nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(4):1238-46.
14. Kageyama H, Takenoya F, Hirako S, Wada N, Kintaka Y, Inoue S, et al. Neuronal circuits involving neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus-mediated feeding regulation. *Neuropeptides*. 2012;46(6):285-9.
15. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature neuroscience*. 1998;1(4):271-2.
16. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(36):8295-302.
17. Hinton EC, Parkinson JA, Holland AJ, Arana FS, Roberts AC, Owen AM. Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *The European journal of neuroscience*. 2004;20(5):1411-8.
18. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science (New York, NY)*. 2003;301(5636):1104-7.
19. Owyang C, Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2011;17(4):338-48.
20. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine journal*. 2010;57(5):359-72.

21. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2004;55(1 Pt 2):137-54.
22. Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Gastrointestinal hormone actions in the central regulation of energy metabolism: potential sensory roles for the circumventricular organs. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33 Suppl 1:S16-21.
23. Cheunsuang O, Morris R. Astrocytes in the arcuate nucleus and median eminence that take up a fluorescent dye from the circulation express leptin receptors and neuropeptide Y Y1 receptors. *Glia*. 2005;52(3):228-33.
24. LEP leptin [homo sapiens (human)]: NCBI; [11.05.15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3952>.
25. Leptin precursor [homo sapiens]: NCBI; [19.05.15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_000221.1.
26. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(2):551-8.
27. Lee KN, Jeong IC, Lee SJ, Oh SH, Cho MY. Regulation of leptin gene expression by insulin and growth hormone in mouse adipocytes. *Experimental & molecular medicine*. 2001;33(4):234-9.
28. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(6):1277-82.
29. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;283(4):982-8.
30. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(2):561-5.
31. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
32. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature medicine*. 1997;3(5):575-9.
33. LEPR leptin receptor [Homo sapiens (human)]: NCBI; [11.05.15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3953>.
34. Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Molecular cell*. 1998;1(4):619-25.
35. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I, Iida K, Takahashi T, Kaji H, et al. Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(20):12897-900.
36. Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Koletsky RJ, Ernsberger P. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides*. 1999;20(12):1449-53.
37. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(16):8374-8.
38. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Jr., Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nature genetics*. 1996;14(1):95-7.
39. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *The Biochemical journal*. 1998;334 (Pt 2):297-314.
40. Guo F, Bakal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology*. 2004;145(5):2221-7.

41. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & behavior*. 1981;27(6):1031-40.
42. Arvaniti K, Huang Q, Richard D. Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein, and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse. *Neuroendocrinology*. 2001;73(4):227-36.
43. Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain research*. 1988;443(1-2):63-9.
44. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*. 2009;150(6):2805-12.
45. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*. 1997;389(6649):374-7.
46. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(11):2858-64.
47. Wells T. Ghrelin - Defender of fat. *Prog Lipid Res*. 2009;48(5):257-74.
48. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, et al. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(8):5629-35.
49. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of leukocyte biology*. 2000;68(4):437-46.
50. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-60.
51. Barnett BP, Hwang Y, Taylor MS, Kirchner H, Pfluger PT, Bernard V, et al. Glucose and weight control in mice with a designed ghrelin O-acyltransferase inhibitor. *Science (New York, NY)*. 2010;330(6011):1689-92.
52. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141(11):4255-61.
53. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*. 2002;23(3):531-6.
54. Iglesias MJ, Pineiro R, Blanco M, Gallego R, Dieguez C, Gualillo O, et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular research*. 2004;62(3):481-8.
55. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS letters*. 2000;486(3):213-6.
56. Helmling S, Maasch C, Eulberg D, Buchner K, Schroder W, Lange C, et al. Inhibition of ghrelin action in vitro and in vivo by an RNA-Spiegelmer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(36):13174-9.
57. Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport*. 2003;14(10):1317-20.
58. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;281(5):1220-5.
59. Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, et al. International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacological reviews*. 2005;57(4):541-6.
60. Katayama M, Nogami H, Nishiyama J, Kawase T, Kawamura K. Developmentally and regionally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor mRNA in rat brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 2000;72(6):333-40.
61. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain research Molecular brain research*. 1997;48(1):23-9.

62. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2988.
63. Petersen PS, Woldbye DP, Madsen AN, Egerod KL, Jin C, Lang M, et al. In vivo characterization of high Basal signaling from the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2009;150(11):4920-30.
64. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;302(2):822-7.
65. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1120-8.
66. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science (New York, NY)*. 1996;273(5277):974-7.
67. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004;145(6):2607-12.
68. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(3):1319-24.
69. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *International Journal of Obesity*. 2005;29(9):1130-6.
70. Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, et al. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biological psychiatry*. 2012;72(6):457-65.
71. Cyr NE, Toorie AM, Steger JS, Sochat MM, Hyner S, Perello M, et al. Mechanisms by which the orexigen NPY regulates anorexigenic alpha-MSH and TRH. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(6):E640-50.
72. Farkas I, Vastagh C, Sarvari M, Liposits Z. Ghrelin decreases firing activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in an estrous cycle and endocannabinoid signaling dependent manner. *PloS one*. 2013;8(10):e78178.
73. Swartz EM, Browning KN, Travagli RA, Holmes GM. Ghrelin increases vagally mediated gastric activity by central sites of action. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2014;26(2):272-82.
74. Heppner KM, Tong J. Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014;171(1):R21-32.
75. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;340(1):44-58.
76. Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. *Journal of cardiology*. 2012;59(1):8-13.
77. Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cai X, Friedman JM. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron*. 2004;41(5):711-22.
78. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;411(6836):480-4.
79. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2008;18(2):158-68.

80. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*. 1998;139(10):4428-31.
81. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse (New York, NY)*. 1998;29(4):293-8.
82. Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarnieri G. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1188-92.
83. Tonstad S. Energibalansen Store medisinske leksikon - Store norske leksikon; 2009 [30.04.15]. Available from: <https://sml.snl.no/energibalansen>.
84. Kroppsmasseindeks (KMI) og helse Folkehelseinstituttet 2012 [20.09.14]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=44496>.
85. Kumar P. CM. *Clinical Medicine*. 8th ed: Saunders Elsevier; 2012. p. 215-7.
86. Deweert S. A complicated relationship status: Nothing is simple about the links between the bacteria living in our guts and obesity. 2014.
87. Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: Action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):727-40.
88. Sandoval D. Old dog, new trick: a direct role for leptin in regulating microbiota composition. *Endocrinology*. 2014;155(3):653-5.
89. Rajala MW, Patterson CM, Opp JS, Foltin SK, Young VB, Myers MG, Jr. Leptin acts independently of food intake to modulate gut microbial composition in male mice. *Endocrinology*. 2014;155(3):748-57.
90. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2014;28(8):1221-38.
91. Kennedy J, Dimitropoulos A. Influence of feeding state on neurofunctional differences between individuals who are obese and normal weight: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Appetite*. 2014;75:103-9.
92. Egecioglu E, Jerlhag E, Salome N, Skibicka KP, Haage D, Bohlooly YM, et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addiction biology*. 2010;15(3):304-11.
93. Bruijnzeel AW, Qi X, Corrie LW. Anorexic effects of intra-VTA leptin are similar in low-fat and high-fat-fed rats but attenuated in a subgroup of high-fat-fed obese rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;103(3):573-81.
94. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):710-18.
95. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001;104(4):531-43.
96. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2984.
97. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348(9021):159-61.
98. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(3):385-90.
99. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(12):1827-32.
100. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;286(1):R143-50.

101. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzamelis I, Bjorbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nature medicine*. 2004;10(7):734-8.
102. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H, Ebihara K, Mori K, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology*. 2002;143(9):3341-50.
103. Hånes H. Overvekt og fedme hos voksne: Folkehelseinstituttet; 2012 [22.04.15]. Available from: <http://www.fhi.no/tema/overvekt-og-fedme/overvekt-hos-voksne>.
104. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer - Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne 2010.
105. Hofsvang D. Opfølgning etter fedmekirurgi: Tidsskriftet for Den Norske Legeforening 2011 [22.04.15]. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/2147432>.
106. Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(2):E307-13.
107. Sari R, Balci MK, Balci N, Karayalcin U. Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake. *Endocr Res*. 2007;32(1-2):9-17.
108. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(1):5-10.
109. Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB, Caro JS. Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(1):214-8.
110. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1623-30.
111. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical endocrinology*. 2002;56(2):203-6.
112. Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, et al. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2659-64.
113. Foster-Schubert KE, McTiernan A, Frayo RS, Schwartz RS, Rajan KB, Yasui Y, et al. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):820-5.
114. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, et al. Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(35):13226-31.
115. Patterson M, Bloom SR, Gardiner JV. Ghrelin and appetite control in humans--potential application in the treatment of obesity. *Peptides*. 2011;32(11):2290-4.
116. Silva AP, Bethmann K, Raulf F, Schmid HA. Regulation of ghrelin secretion by somatostatin analogs in rats. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;152(6):887-94.
117. Mayorov AV, Amara N, Chang JY, Moss JA, Hixon MS, Ruiz DI, et al. Catalytic antibody degradation of ghrelin increases whole-body metabolic rate and reduces refeeding in fasting mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(45):17487-92.
118. Lu SC, Xu J, Chinookoswong N, Liu S, Steavenson S, Gegg C, et al. An acyl-ghrelin-specific neutralizing antibody inhibits the acute ghrelin-mediated orexigenic effects in mice. *Mol Pharmacol*. 2009;75(4):901-7.
119. Shearman LP, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, et al. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology*. 2006;147(3):1517-26.

120. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*. 2003;52(7):947-52.
121. Esler WP, Rudolph J, Claus TH, Tang W, Barucci N, Brown SE, et al. Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology*. 2007;148(11):5175-85.
122. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. A novel growth hormone secretagogue-1a receptor antagonist that blocks ghrelin-induced growth hormone secretion but induces increased body weight gain. *Neuroendocrinology*. 2005;81(5):339-49.
123. Kanatani A, Kanno T, Ishihara A, Hata M, Sakuraba A, Tanaka T, et al. The novel neuropeptide Y Y(1) receptor antagonist J-104870: a potent feeding suppressant with oral bioavailability. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;266(1):88-91.
124. Erondy N, Gantz I, Musser B, Suryawanshi S, Mallick M, Addy C, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab*. 2006;4(4):275-82.